

Aus dem Anatomischen Institut der Universität Bern

(Direktor a.i.: Prof. Dr. E. Hintzsche)

Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. F. Strauss

Gefäßveränderungen und Zellproliferation im graviden Uterus
von *Mesocricetus auratus* Waterhouse

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Bern

vorgelegt von

VALENTIN AUDÉTAT

von Bern, Les Verrières (NE) und La Côte-aux-Fées (NE)

1967
—

Sonderabdruck aus der Zeitschrift für Anatomie
und Entwicklungsgeschichte, Bd. 125, S. 160–176 (1966)

Springer-Verlag, Berlin · Heidelberg · New York

1966

Von der Medizinischen Fakultät auf Antrag des Herrn Prof. Dr. F. Strauss
zum Druck als Dissertation genehmigt.

Bern, den 29. Juni 1967

Der Dekan der Medizinischen Fakultät:
Prof. Dr. F. Escher



Gefäßveränderungen und Zellproliferation im graviden Uterus von *Mesocricetus auratus* Waterhouse*

VALENTIN AUDÉTAT

Anatomisches Institut der Universität Bern
(Direktor a. i.: Prof. Dr. E. HINTZSCHE)

Eingegangen am 20. März 1966

* Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. F. STRAUSS.



Einleitung

Bei früheren Untersuchungen über den Implantationsort der Blastocyste des Goldhamsters (*Mesocricetus auratus* Waterhouse) hat STRAUSS (1956, 1957) als Nebebefund bisher nicht beschriebene Gewebseinstülpungen in Blutgefäße des Stratum vasculare uteri beobachtet. Es handelt sich um basophiles Zellmaterial, das an bestimmten, eng umschriebenen Stellen vom Endometrium her durch die uteruseigene Muskulatur hindurchwächst und in größere Venen der Gefäßschicht eindringt. Diese Erscheinung soll hier näher besprochen und verfolgt werden, um ihre vermutete Abhängigkeit von der Trächtigkeit und ihre möglichen Beziehungen zum Genitalcyclus des nicht graviden Tieres zu erkennen. Daraus kann sich eine Deutung des eigenartigen Phänomens ergeben.

Material und Methode

Zur Untersuchung der „basophilen Gefäßzellen“ im Uterus des Goldhamsters dienten 145 Tiere, wovon 84 begattet und 61 unbegattet waren. Die zur Begattung ausgelesenen Tiere wurden jeweils am Abend des ersten Cyclustages, etwa 6 Std vor der zu erwartenden Ovulation (03 h, Tag 2; STRAUSS, 1956) gedeckt, um anschließend bei einem „Entwicklungsalter“ von 0—132 Std mit einem jeweiligen Zeitintervall von 6 Std fixiert zu werden; nach der 132. Std betrug das Intervall anfänglich 12 und später bis zur Geburt (16. Tag) 48 Std. Die unbegatteten Kontrolltiere wurden im gleichen 6-Std-Rhythmus im „Ovulationsalter“ zwischen 0 und 96 Std getötet. Die Angaben über Ovulations- und Entwicklungsalter halten sich, in Abweichung der Cycluseinteilung nach WARD (1946), an das Schema von FISCHER bzw. STRAUSS und BRACHER (1954).

Das Material wurde nach BOUIN fixiert und über Cyclohexanon in Paraffin („Biolid Embedding Paraffin 56—58°“) unter Zusatz von 10% Lorbeerwachs eingebettet. Jedes Uterushorn wurde nach der Fixation quer zur Längsachse in drei gleich große Abschnitte geteilt. Das Cervicalsegment und die Adnexe wurden gesondert behandelt. Die einzelnen Teile wurden in parallel zum Mesometrium orientierte Längsschnittserien (Schnittdicke 8μ) zerlegt. Je eine Hälfte dieser Parallelserien wurde zur Vornahme morphologischer Untersuchungen nach der Azanmethode gefärbt, während die andere Hälfte mit Orange-Eosin-Toluidinblau (Dominici) gefärbt wurde, um die Verteilung der Ribonucleoproteide deutlich zu erkennen (DEANE, 1952; STRAUSS, 1957; WISLOCKI and DEMPSEY, 1945). Eine zeitlich parallele Versuchsserie von begatteten und unbegatteten Tieren wurde supravital mit Tusche in die Bauch-aorta injiziert und anschließend technisch wie die übrigen Objekte behandelt.

Eigene Beobachtungen

Die folgende Darstellung beschränkt sich im wesentlichen auf die mit den Gefäßseinstülpungen zusammenhängenden Erscheinungen. Sie manifestieren sich

am deutlichsten meso- und antimesometral, um jeweils von dort gegen die orthomesometralen Flanken hin abzunehmen.

1. Der nicht trächtige Uterus

Unser Augenmerk sei zunächst auf die uteruseigene Muskulatur (= Myometrium) gerichtet, die genetisch aus dem Müllerschen Gang kommt (STRAUSS, 1964a). Sie wird lumenwärts vom Endometrium mit seinen drei Schichten (Zona basalis, media und compacta — WARD, 1948) begrenzt, während sich gegen außen zuerst das Stratum vasculare und anschließend die Peritonealmuskulatur um die Mucosa legen (BÖGLI, 1959; STRAUSS, 1957).



Abb. 1. Beidseits praktisch geradlinige Grenze zwischen Endo- und Myometrium während des mittleren Metoestrus. In allen Bildern sieht das Mesometrium nach unten. Ovulationsalter (OA): 18 Std.; Tier: K 3/71; Schnitt: 6/4/3; Färbung: Orange-Eosin-Toluidinblau (OET); Vergr.: 26fach

Im Gegensatz zu anderen Stadien fällt im Zeitintervall von 18—36 Std Ovulationsalter (zweite metoestrische Phase) auf, daß die uteruseigene Muskulatur in zweidimensionaler Sicht sowohl gegen die Zona basalis des Endometriums und als auch gegen das Stratum vasculare geradlinig begrenzt ist. In den anderen Cyclus-Stadien ist entweder der antimesometrale oder der mesometrale und antimesometrale Abschnitt des Myometriums grobwellig mit dem Endometrium verzahnt (Abb. 1).

Im Ovulationsalter zwischen 36—78 Std (Dioestrus) ist die Wellung antimesometral in der Uterusmuskulatur viel ausgeprägter als in der vorangehenden Phase. Diese Wellen halten ziemlich regelmäßige Abstände ein und sind bei den verschiedenen Fruchtträgern etwas unterschiedlich lang. Der durchschnittliche Wellenbergabstand beträgt etwa 0,6 mm am Anfang und 0,25 mm am Ende der dioestrischen Phase (Abb. 2).

Im anschließenden Prooestrus und frühen Oestrus (78—96 Std Ovulationsalter) treten die genannten Wellen der uteruseigenen Muskulatur auch mesometral auf, wobei sie aber antimesometral betont bleiben. Ihr durchschnittlicher Abstand beträgt nun antimesometral ca. 0,26 mm, mesometral etwa 0,23 mm (Abb. 3).

In der Uterusmuskulatur des Ovulationsalters von 96/0 und 6 Std (zweite Phase des Oestrus) sind die Wellen immer noch beidseitig ausgeprägt vorhanden. Zum

Unterschied zu den vorangehenden Phasen fällt hier auf, daß sich mesometral oft in oder unmittelbar über den Ausbuchtungen der Zona basalis Uterindrüsen finden. Ferner vereinigen sich an solchen Stellen zwischen den äußersten Gewebsschichten der Zona basalis und den innersten der Muskulatur kleine, parallel zur

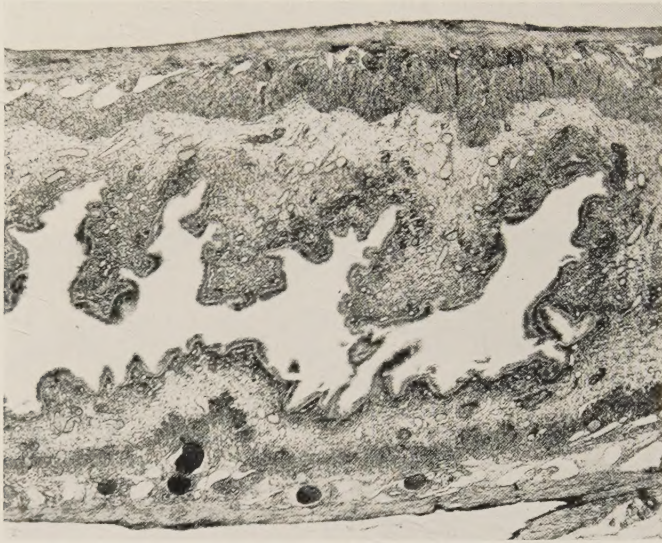


Abb. 2. Antimesometral ist das Myometrium, unabhängig von den Schleimhautleisten, ziemlich regelmäßig gewellt. Man beachte die deutliche Auflockerung der Zona basalis endometrii. Später Dioestrus. OA 72 Std; K 50/52, Nr. 640; 5/2/5; Azan; 26fach



Abb. 3. Die mesometrale Endo-Myometriumbgrenze ist gleichmäßig und fein gewellt, während antimesometral die Grenzlinie gröber gewellt ist. Mesometral deutliche Anhäufung von Uterindrüsen. OA 78 Std; H 7/52, Nr. 468; 4/4/10; Azan; 26fach

Längsachse des Fruchthalters verlaufende Blutgefäße, von denen sich nicht sicher sagen läßt, ob sie als Venolen oder Arteriolen zu betrachten sind. Gelegentlich tritt an derselben Stelle auch eine feine, gewundene Arterie durch die Muskulatur hindurch (Abb. 4).

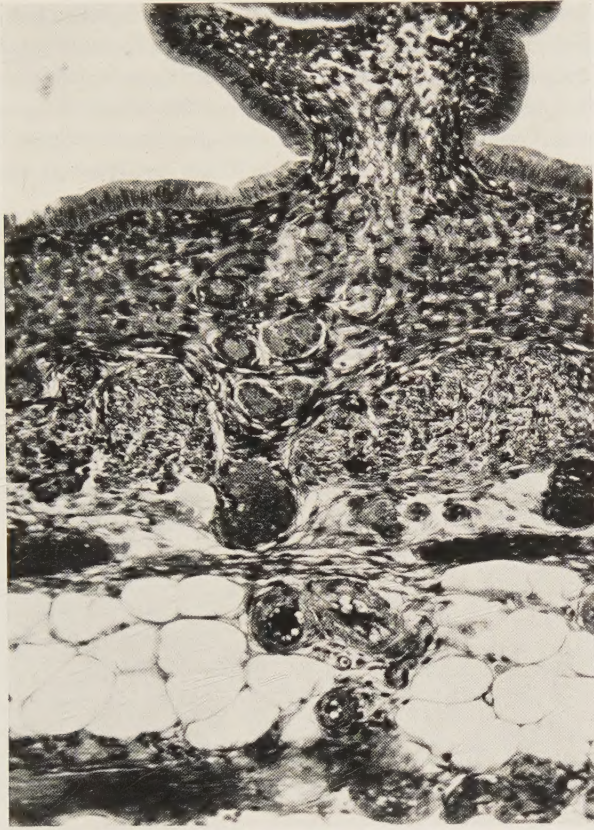


Abb. 4. Drüsenhaltige Ausbuchtung der Zona basalis endometrii in Myometriumlücke, unter der ein größeres Gefäß des Stratum vasculare verläuft. OA 2 Std; K 11, Nr. 170; 3/3/4; Azan; 150fach

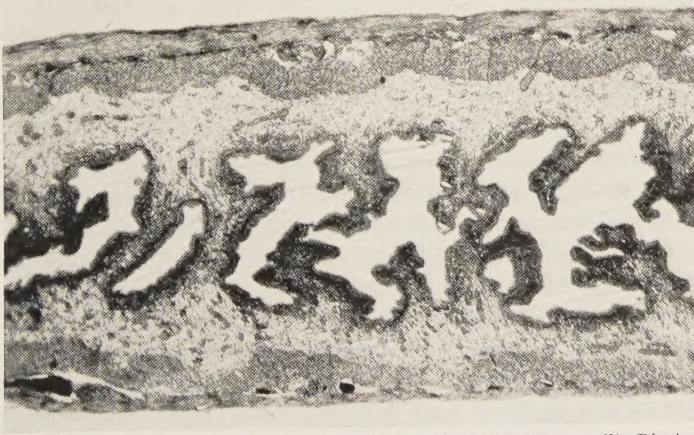


Abb. 5. Auf beiden Seiten ist die Schleimhaut-Muskelgrenze ziemlich gleichmäßig gewellt. Die Auflockerung des Endometriums reicht bis in die Zona media. Früher Metoestrus. OA 12 Std; K 1, Nr. 38; 8/1/11; Azan; 26fach

In der 12. Std (Ovulationsalter) (= Beginn Metoestrus) ist das Myometrium wieder gleichmäßig gewellt, wobei keine Seite betont erscheint und keine besondere Lagebeziehung der Drüsen zu den Wellen auffällt (Abb. 5).

Zusammenfassend ist festzuhalten, daß das cyclische Geschehen im Genitale des Goldhamsters verständlicherweise auch an Veränderungen der uteruseigenen Muskulatur sichtbar wird. Ausgehend von einer Phase scheinbarer Ruhe (Zeitintervall von 18—30 Std) ändert sich der Tonus der Muskulatur antimesometral so, daß Wellen entstehen. Diese Tonusveränderungen wechseln allmählich auf die mesometrale Seite, wo sie in der zweiten Phase des Oestrus einen Höhepunkt

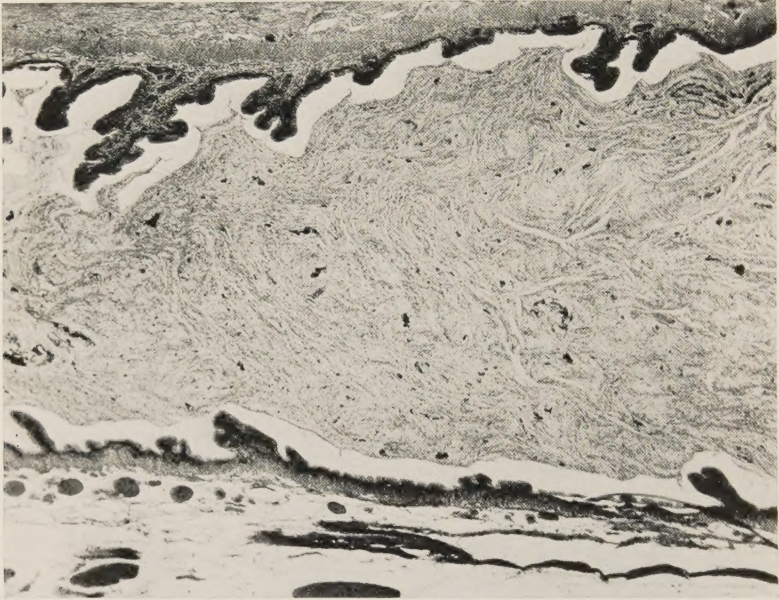


Abb. 6. Das Uteruslumen ist infolge der prallen Spermafällung stark erweitert. In etwa regelmäßigen Abständen springen Schleimhautleisten in die Lichtung vor. Entwicklungsalter (EA): 6 Std; K 15, Nr. 200; 12/1/4; OET; 26fach

erreichen. Dieser gipfelt darin, daß basale Uterindrüsenabschnitte und Arteriolen des Endometriums in vorher nicht existente räumliche Beziehung zur nun gewellten Muskulatur treten.

2. Der trüchtige Uterus

Die im *Entwicklungsalter* zwischen 0—6 Std fixierten Uteri sind durch ihren reichen Gehalt an Sperma gekennzeichnet. Die Gebärmutter ist davon geradezu aufgetrieben. Das Endometrium ist dicht gepackt und das Lumen stark erweitert. Das Myometrium zeigt sich hier als ein schmales, beidseits geradlinig begrenztes Band. Dagegen ragt die Schleimhaut an solchen Stellen in ziemlich regelmäßigen Abständen leistenartig ins Lumen hinein, an denen die Schichten weniger dicht gedrängt sind. Dadurch gewinnt man den Eindruck von größeren Kammern, in welche das Sperma verteilt ist (Abb. 6). Dieses Bild ergibt sich bereits bei makroskopischer Betrachtung.

Von der 12. bis zur 36. *Entwicklungsstunde* kann nicht ein einheitlicher Befund erhoben werden: Die Wellen der Uterusmuskulatur sind praktisch stets vorhanden, etwa gleich oft beidseitig wie nur antimesometral. Dieses Stadium läßt sich daher mit demjenigen gleichaltriger nicht trüchtiger Uteri vergleichen; auch dort wird keine Seite von der Veränderung des Muskeltonus bevorzugt.

In der anschließenden Entwicklungsphase (36—96 Std) liegen die Wellen deutlich antimesometral. Während dieses Zeitintervalls tritt der Keim als Morula in den Uterus ein (GRAVES, 1945; SCHENK, 1957; STRAUSS, 1956; WARD, 1948) und gelangt in sein Implantationsareal (FISCHER). Schon früh in diesem Stadium kann nun auch antimesometral, was bisher nur mesometral möglich war, eine innige Beziehung von Drüsen und Gefäßen zu den Muskelwellen erkannt werden.

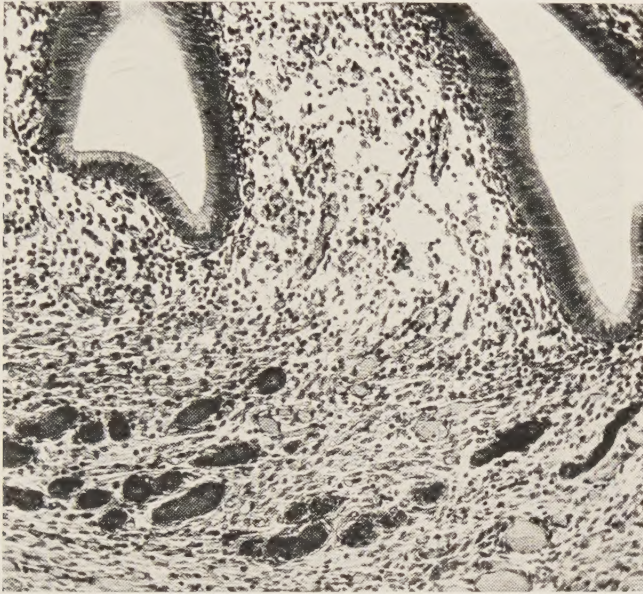


Abb. 7. Zur Uteruslängsachse paralleler Verlauf der Drüsen, die kurz vor ihrer Mündung zum Lumen hin abbiegen.
EA 78 Std; H 70/52, Nr. 733; 6/1/7; OET; 90fach

Zu Beginn des Stadiums stellt man lediglich fest, daß die DrüsenSchläuche weniger geknäuel sind und ihre Basis auffallend häufig in Nähe einer der Ausbuchtungen der Zona basalis liegt, die in die Wellentäler des Myometriums hinabreichen. Der distal anschließende Drüsenabschnitt verläuft dann in den noch muskelnahen Schleimhautschichten ungefähr parallel zur uterinen Längsachse. Mit dem Eintritt in die Zona media endometrii ändert sich die Verlaufsrichtung der DrüsenSchläuche etwa rechtwinklig. Sie durchsetzen nun auf dem kürzesten Weg diese mittlere Schleimhautschicht und die anschließende Zona compacta bis zu ihrer Mündung ins Uteruslumen (Abb. 7).

Mit fortschreitendem Entwicklungsalter fällt auf, daß die Muskelwellen häufig an denjenigen Stellen besonders deutlich sind, an denen sich außerhalb des Myometriums im Stratum vasculare eine größere Vene befindet. Diese Gefäß-Muskel-Beziehung tritt vor allem an den Orten auf, an denen das Uteruslumen eingeschnürt ist. So bilden sowohl Myo- als auch Endometrium ein Kammerseptum. Auf diese Septen und Kammern wird an anderer Stelle näher eingetreten (FISCHER).

Die bisher zu wenig beachtete Tendenz der intensiven Verzahnung zwischen Muskulatur und Schleimhaut erreicht um die 96. *Entwicklungsstunde*, also kurz vor der Implantation der Keime, ihren Höhepunkt antimesometral. Die Vorwölbungen der Basalis können nicht mehr länger als Ausbuchtungen bezeichnet

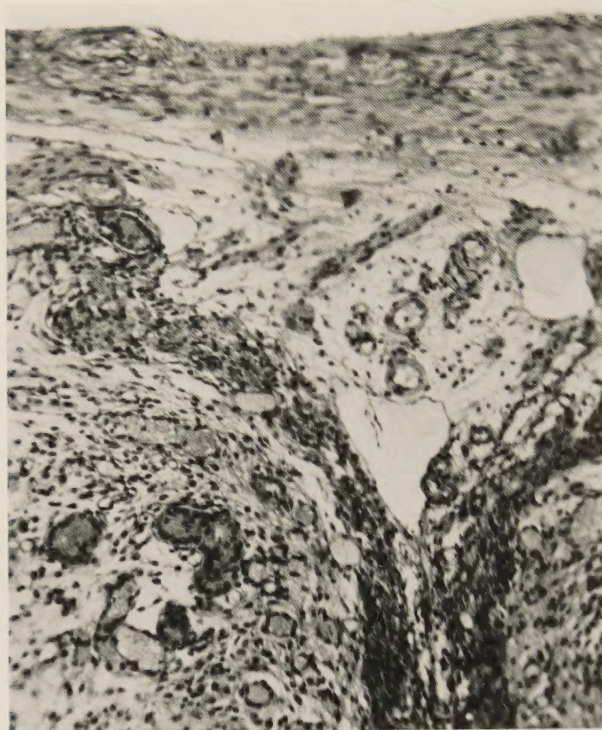


Abb. 8. An der linken Flanke des Schnürringes ist das Myometrium durch eine Mucosa-Hernie, die einen Drüsen-schlauch und Gefäße enthält, unterbrochen. Der Prolaps reicht bis an die Gefäßschicht. EA 96 Std; K 17/52, Nr. 764; 5/3/11; Azan; 110fach

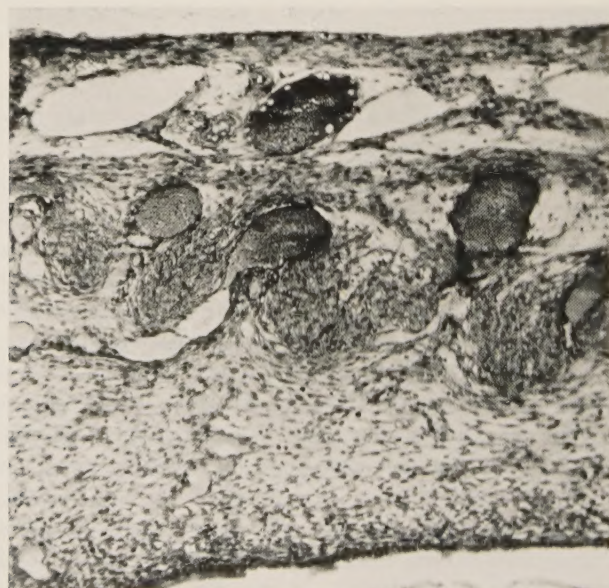


Abb. 9. Unter vier größeren Venen des Stratum vasculare und entsprechend den Wellentälern des Myometriums hat sich die Schleimhaut gegen die erwähnten Gefäße hin ausgebuchtet. Die Vene der Bildmitte ist mit einem Mucosa-Gefäß verbunden. Am myometralen Durchtritt wird die Vene durch eine Ausbuchtung des Endometriums von rechts her eingengt. EA 102 Std; H 56/52, Nr. 554; 4/1/10; Azan; 90fach

werden, sondern sind am ehesten kleinen Mucosa-Hernien vergleichbar. In ihnen finden sich auffällig große Drüsenpakete mit den zugehörigen Gefäßen, die durch die Bruchpforte wieder in die Schleimhaut zurückkehren (Abb. 8). In unmittelbarer Nähe der Ausstülpungen ist im Stratum vasculare immer eine Vene anzutreffen (Abb. 9). Solche Endometrialhernien sind meist in der Nähe eines Implantationsareals lokalisiert.

Gleichzeitig bahnt sich auch mesometral eine ähnliche Entwicklung an. So beginnt ebenfalls hier das Myometrium sich zu wellen, was 24 Std vorher erst antimesometral erkennbar war. Auch auf der mesometralen Seite kommt es im weiteren Verlauf zu den gleichen räumlichen Beziehungen zwischen Drüsen, Blutgefäßen und Muskelwellen. Diese Wellen im Myometrium des trächtigen Fruchthalters treten bemerkenswerterweise zur gleichen Zeit auf wie im nicht graviden, proestrigen Uterus. Mit dem Erscheinen der mesometralen Hernien setzt gegen das Ende des ersten Viertels der Tragzeit auf der antimesometralen Seite eine allmähliche Rückbildung der Ausstülpungen ein. Ausgenommen sind davon eine Reihe von Objekten, auf die noch zurückzukommen sein wird. Von nun an sind die geschilderten Schleimhautbrüche nur noch und in großer Menge mesometral zu finden.

Um diese Zeit, die der zweiten Brunfthälfte des nicht trächtigen *Cyclus* entspricht, findet die Implantation statt (104. Entwicklungsstunde — WARD, 1948; 120. Entwicklungsstunde — GRAVES, 1945). Mit Beginn der Nidation setzen Auflockerung und Decidualisierung des Implantationsareals ein, wobei der Uterus schon eine deutliche Segmentierung zeigt. In jedem Abschnitt entwickelt sich eine Frucht. Die Grenzen der Fruchtkammern werden durch die ringförmigen Einschnürungen des Endo- und Myometriums, wie sie oben bereits kurz erwähnt wurden, gebildet. Die Endometrialhernien finden sich auffälligerweise immer an den Flanken dieser Schnürringe.

Mit steigendem Trächtigkeitsalter zwingen sich neben den Schleimhautbrüchen auch dünnwandige Venen durch die myometralen Bruchpforten. Die Kerne des Gefäßendothels und der begleitenden Basalzellen sind an den Durchtrittsstellen aufgetrieben. Dadurch wird das Lumen der durchtretenden Vene eingeengt. Analoge Gefäßverengungen beobachteten bei *Mesocricetus* auch ADAMS and HILLEMANN (1950) (Abb. 10).

Zwischen der 108. und 114. Entwicklungsstunde häufen sich diese Bilder. Sie sind dadurch gekennzeichnet, daß die Schleimhautbrüche sich in eine im Stratum vasculare verlaufende, größere Vene einstülpen und deren Lichtung beinahe vollständig verlegen. Diese wie Zapfen in den Venen steckenden Ausstülpungen bestehen aus basophilem Gewebe der Zona basalis, den zugehörigen Uterindrüsen und kleinen Gefäßen (Abb. 11 und 12).

Eine genauere Verlaufsanalyse eines derartigen Zapfens ergibt, daß sich ein Bindegewebsstrang aus der Tunica propria, der sich durch seine Basophilie vom übrigen Endometrium abhebt, durch die Muskellücke zwingt. Im Gebiete der Bruchpforten verlaufen die betroffenen Venen meist parallel zur uterinen Längsachse. Anschließend ändern sie ihre Richtung und ziehen circular im Stratum vasculare weiter. Sie erleiden also an der Stelle der Einstülpung durch das endometrale Gewebe eine Abbiegung um 90°. Der intravasale Schleimhautzapfen nimmt unmittelbar nach der Einbuchtung an Masse ab. Der Drüsenschlauch ist

in ihm nur bis zur Venenpforte vorhanden, wo er sich aufknäuelte. Das begleitende Endometrium-Gefäß hingegen reicht ohne jegliche Verbindung zum Venenlumen bis zum Zapfenende. Die durchschnittliche Länge des intravenösen Abschnittes eines Mucosazapfens beträgt $150\ \mu$.

Zwischen 114 und 120 Std Entwicklungsalter sind die Gewebeeinstülpungen formmäßig unverändert, fallen jedoch nicht mehr so auf, weil ihre Basophilie

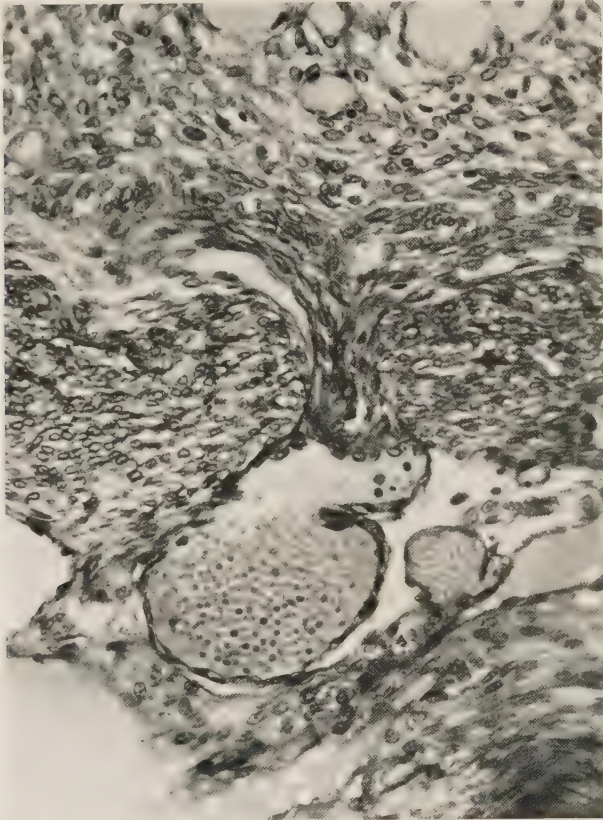


Abb. 10. Schnitt durch eine gefäßhaltige Endometrialhernie, die sich in eine Vene des Stratum vasculare einstülpt. Die Endothelkerne über der Ausbuchtung sind deutlich vergrößert. EA 108 Std; H 35/52, Nr. 782; 3/2/11; Azan; 270fach

abnimmt (Abb. 13). Ebenso reduziert sich allmählich das Kaliber der beteiligten großen Venen im Stratum vasculare. Dafür sieht man nun in der Mucosahernie Gefäße mit vergrößerten Endothelzellkernen durch die Muskelpforte treten. In einigen Fällen ergibt sich auch, daß diese Gefäße Arterien mit verdickter Wand sind und geschlängelt verlaufen.

In den folgenden Entwicklungsstadien verschwindet der drüsige Anteil der Schleimhautbrüche sukzessive, um vom 5. Trächtigkeitstag an nicht mehr nachweisbar zu sein. Die weitere Entwicklung der endometralen Gewebsbrüche läßt mit zunehmender Deutlichkeit erkennen, daß sich in ihnen die von ORSINI (1954) beschriebenen Spiral- oder Scheidenarterien bilden. Die transmuskulären Schleimhauthernien bestehen auch in den späteren Entwicklungsphasen noch, doch fehlt

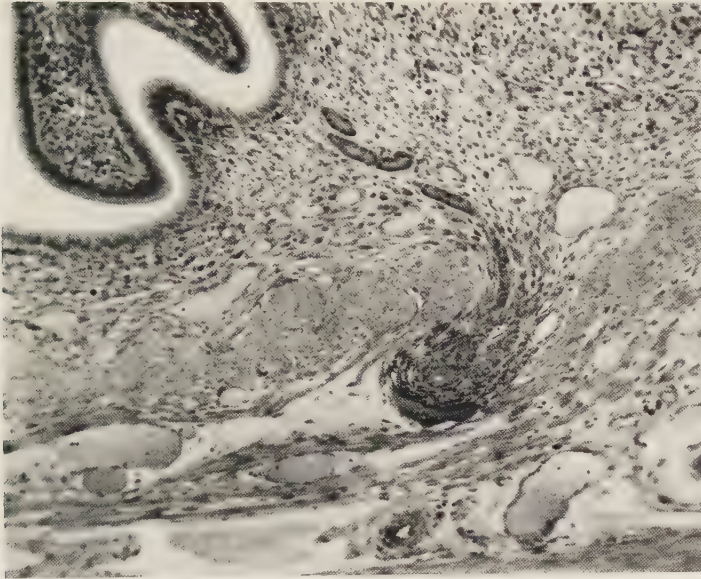


Abb. 11. Beinahe vollständige Verlegung einer Vene der Gefäßschicht durch einen gegenüber seiner Umgebung stärker basophilen Mucosaprolaps. EA 114 Std; K 33/52, Nr. 787; 9/1/2; OET; 90fach

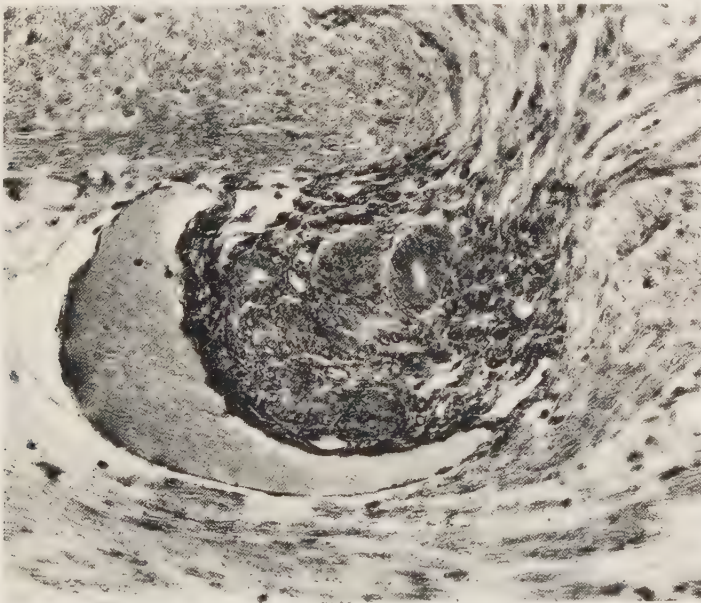


Abb. 12. Detailbild aus Abb. 11, welches die periphere Knäuelung der mit einbezogenen Glandula uterina zeigt. EA 114 Std; K 33/52, Nr. 787; 8/2/2; OET; 270fach

ihnen dann die Beziehung zu den großen Venen der Gefäßschicht. Die mit der Mucosa verlaufende Arterie wird in der Bruchpforte stark verengert. Nach Passage des Myometriums knäuelte sie sich im Mucosazapfen auf, der nun nicht mehr, wie in jüngeren Stadien, an eine große Vene des Stratum vasculare herantritt. Im

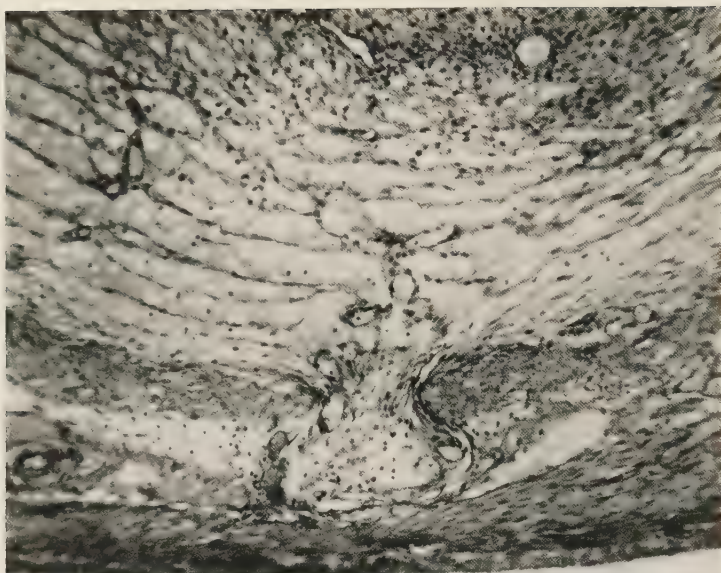


Abb. 13. Intravasaler Mucosazapfen. Man beachte die durch die Placentation bedingte zwiebelschalenartige Anordnung der Zona basalis. EA 120 Std; K 34/52, Nr. 800; 5/2/7; Azan; 90fach

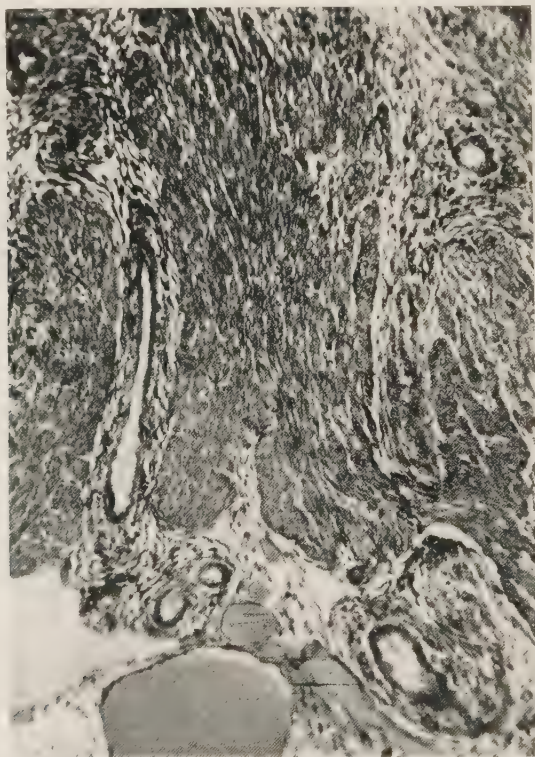


Abb. 14. In der Bildmitte liegt ein zwei Fruchtkammern trennender muskulärer Schnürring. Zu seinen beiden Seiten tritt je eine Spiral- oder Scheidenarterie durch das Myometrium, das sie gestreckt passieren. In den anschließenden Strecken sind diese Gefäße spiralisiert. EA 204 Std; H 19/54, Nr. 3237; 6/2/2; OET; 90fach

Endometrium zieht die gleiche Arterie in regelmäßigen Windungen zur Placenta.

Diese zukünftigen Scheidenarterien lassen sich in den letzten Tagen der Tragzeit besonders gut lokalisieren, da sich mit dem Wachstum der Fruchtblasen die Incisuren zwischen den einzelnen Uterinsegmenten stärker hervorheben. Auf

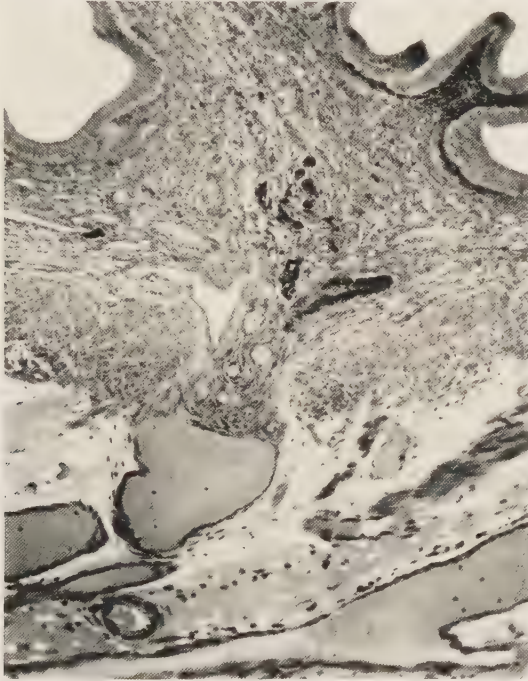


Abb. 15. Drüsen- und gefäßhaltiger Mucosaprolaps durchdringt das Myometrium und buchtet im Stratum vasculare eine Venenwand vor. Der Zustand entspricht aspektmäßig einem Entwicklungsalter von ca. 114 Std (vgl. Abb. 10). EA 252 Std; H 18/54, Nr. 3246; 3/1/2; OET; 90fach

günstig geführten Schnitten sieht man, daß zwischen den Fruchtkammern zu beiden Seiten jedes Schnürringes eine Mucosahernie durch das Myometrium tritt; in jeder solchen Ausstülpung liegt eine Spiral- oder Scheidenarterie. Zu dieser Zeit findet man an keiner anderen Stelle ähnliche gefäßführende Bindegewebsstränge oder reine Blutbahnen, die an Orten größter Entfernung von den Schnürringen die uteruseigene Muskulatur passieren. Durchaus gleichlautende Beobachtungen machte ORSINI (1957) beim Goldhamster. ADAMS and HILLEMANN erhoben identische Befunde und erklärten die Differenz zwischen meso- und antimetometraler Seite damit, daß hier die Muskelschicht durch die wachsende Frucht stärker gedehnt und komprimiert wird als mesometral. Die Rückbildung der Scheidenarterien und der sie begleitenden Schleimhautzellen geschieht in den beiden letzten Tagen (15. und 16.) der Tragzeit, analog dem von ORSINI (1954) beschriebenen Modus.

In einigen der durchgesehenen Schnittserien waren einzelne Früchte offensichtlich vor dem Geburtstermin resorbiert worden. Die Ursachen dieser Störungen sind unbekannt; der Gedanke an eine placentare Schädigung oder eine

ungenügende Blutversorgung liegt immerhin nahe. In solchen uterinen Abschnitten findet man entweder Placentarestes oder nur ein relativ weites, buchtenreiches Lumen, das von einem stark aufgelockerten Endometrium umgeben ist. Dagegen sind die muskulären Einschnürungen, zwischen denen die Früchte lagen, noch gut sichtbar. Die Untersuchung derartiger Fälle im Entwicklungsalter zwischen 252 und 300 Std ließ noch viele und gut ausgebildete Mucosahernien erkennen. Sie befanden sich am typischen Ort und enthielten reichlich Drüsen sowie eine Scheidenarterie. Da das Myometrium in diesen Fruchtlosen Abschnitten weniger gespannt und verdickt ist als in den keimhaltigen Segmenten, wird der durchtretende, arterienhaltige Schleimhautprolaps nicht stark eingeeengt. Zum Unterschied zu den Bildern, die sich um die 114. Entwicklungsstunde zeigen, erreichen hier die Drüsen das Ende der beträchtlich kürzeren und dickeren Hernien. Ferner sei nachdrücklich festgehalten, daß diese Schleimhautausstülpungen nicht, wie bei den fruchthaltigen Uterussegmenten, nur mesometral, sondern gleichmäßig auf beiden Seiten vorkommen (Abb. 14 und 15).

Diskussion

1. Unbegattete Tiere

Die Beobachtung des Myometriums während des 4tägigen Genitalcyclus von *Mesocricetus auratus* ergibt, daß es zu gewissen Zeiten wellenförmig gegen das Endometrium begrenzt ist. Je nach Cyclusphase tritt diese Veränderung antimesometral allein oder anti- und mesometral zugleich auf. Setzt man diese cyclisch variierende Endo-Myometriumgrenze in Beziehung zu einer der bekannten Cyclus-Einteilungen (FISCHER, STRAUSS und BRACHER, WARD, 1946), so ergibt sich, daß zu etwa übereinstimmenden Zeiten charakteristische Veränderungen (Differenz der Epithelhöhe, Variation der Leukocytenzahl im Vaginalabstrich etc.) im Genitale auftreten. Diesen typischen Zeichen kann somit neuerdings auch die cyclisch differierende Muskel-Schleimhautgrenze angefügt werden. Sie ist im Prooestrus und während der ersten Oestrushälfte gleichzeitig mesometral und antimesometral wellig, während sie in der zweiten Brunftphase vorwiegend mesometral gewellt ist. Nach einem kurzen Ausgleichsstadium während der ersten Stunden des Metoestrus, in der die Wellen beidseits vorhanden sind, treten sie anschließend für den Rest des Cyclus nur noch antimesometral auf.

2. Begattete Tiere

Wenn bei einem ungefähren Entwicklungsalter von 8 Std die Spermien aus dem Uteruslumen verschwunden sind, und es sich wieder verengert, ist für eine Zeitspanne von ca. 18 Std die Schleimhaut-Muskelgrenze meso- und antimesometral gleichmäßig gewellt. Somit entspricht dieser Befund den im Metoestrus der cyclischen Tiere gemachten Feststellungen. In der nun folgenden Phase der Präimplantation zeigt sich die Wellung ausgesprochen deutlich auf der antimesometralen Seite, wo um die 104. Std auch die Implantation stattfindet (WARD, 1948).

Im Entwicklungsalter von 96 Std sind die Muskelwellen und Endometrialhernien deutlich beidseits vorhanden. 18 Std später finden sie sich nur noch mesometral. Hier beginnt gleichzeitig mit 110 Std Entwicklungsalter die Placentation.

Die Umlagerung der Muskelwellen von antimesometral nach mesometral erfolgt praktisch zur selben Zeit wie der für den Goldhamster typische Seitenwechsel von Implantation und Placentation (WARD, 1948; SCHENK, 1957). Für das erste Viertel der Tragzeit ergibt sich so verständlicherweise ein ähnlicher Kurvenverlauf der Muskelwellung wie bei den nicht trächtigen Tieren. Darin kommt das cyclische Geschehen des weiblichen Genitale im Beginn der Trächtigkeit deutlich zum Ausdruck. Dieses Phänomen der verdeckten Wiederholung des Cyclusablaufes ist jedoch schon früher in anderen Zusammenhängen beobachtet worden. So entspricht z. B. die endometriale Leukocytenkurve des Goldhamsters während der ersten 4 Trächtigkeitstage derjenigen des cyclischen Tieres (BÖGLI). Eine vergleichbare Situation zeigt sich im Epoophoron von *Mesocricetus*; in ihm sind während der ersten 3 Schwangerschaftstage keine morphologischen Differenzen zum cyclischen Bild des nicht trächtigen Tieres erkennbar (BRACHER, 1957). Auch für den Menschen ist mehrmals auf ähnliche Erscheinungen des Cyclus-Ausdrucks zu Beginn der Gravidität hingewiesen worden (STRAUSS, 1944, 1964a u. b). Ferner wurde bei der Ratte und dem Meerschweinchen erkannt, daß das Follikelwachstum während der Trächtigkeit die gleiche Periodizität aufweist wie im oestrischen Cyclus (BUJARD, 1952; EVANS and SWEZY, 1939). Nicht unerwähnt soll bleiben, daß das Goldhamsterweibchen zu solchen Phasen gegen Ende der Trächtigkeit eine auffällige Begattungsbereitschaft zeigt, die beim nicht graviden Tier dem Oestrus entsprechen (KREHBIEL, 1952). In übertragenem Sinn darf vielleicht deshalb der Genitalcyclus als Beginn einer potentiellen Gravidität interpretiert werden. Er beginnt immer wieder von neuem, bis er seiner Funktion entsprechend, als Einleitung einer echten Schwangerschaft vorangeht.

Damit erhebt sich die Frage, ob der implantationsreife Keim durch die Aktivität des Uterus geleitet oder dieser durch die Blastocyste gesteuert werde. Aus den Versuchen von BÖVING (1956, 1960, 1963) mit Kaninchenkeimblasen ergibt sich eindeutig, daß die Blastocyste zu Beginn der Gravidität in Relation zum Myometrium eine passive Rolle spielt.

Den Veränderungen der räumlichen Beziehungen zwischen Myo- und Endometrium im ersten Viertel der Tragzeit einerseits und des oestrischen Cyclus andererseits liegt offensichtlich das gleiche Zeitschema zugrunde. So darf vielleicht gesagt werden, daß im Fruchthälter mit jedem Cyclus eine neue Schwangerschaft ohne Keim eingeleitet wird.

Welche Bedeutung kommt den auffälligen basophilen Schleimhauternien und intravasalen Gefäßzapfen zu? Eine funktionelle Beantwortung dieser Frage ist wohl ohne ausgedehnte histochemische und physiologische Versuche, die bisher nicht durchgeführt wurden, unmöglich. Es kann hier allein die morphologische Basis des vielschichtigen Problemkreises gegeben werden.

Die im Vergleich zu ihrer Umgebung stärkere Basophilie der endometralen Gewebsstränge zeigt einen vergleichsweise höheren RNS-Gehalt und damit eine vermehrte Aktivität dieser Zellen an. Auch die Tatsache ihrer raschen Entwicklung aus unauffälligen Vorstufen zu ziemlich großen und deutlich strukturierten Gebilden, die im Laufe einer Trächtigkeit einen steten und typischen Formwandel erfahren, spricht für eine intensive Beteiligung am Placentargeschehen. Dieser Zusammenhang ist auch daraus abzuleiten, daß die Mucosabrüche mit ihren Folgeerscheinungen nur in Verbindung mit einer Gravidität auftreten, und ihr

steter Strukturwandel mit der Entwicklung der Frucht parallel läuft. Danach dürfte der Keim die Hernienbildung induktiv beeinflussen; das ergibt sich auch aus der Tatsache, daß im Falle der Resorption einer Frucht ein relativer Wachstumsstillstand der Mucosaprolapse in einem ungefähren Entwicklungsstadium von 114 Std eintritt. Dabei nimmt sogar in dieser Phase die Zahl der Schleimhauthernien noch um 1—2 Ausstülpungen pro Fruchtkammer zu; in keinem dieser Fälle konnte eine Rückbildung oder Auflösung der Endometralbrüche beobachtet werden. Dies läßt den Gedanken aufkommen, daß die Ausbildung der geschilderten Hernien bis etwa zum 114stündigen Entwicklungsgrad noch vom cyclischen Geschehen eingeleitet und so im weiteren Sinne vom mütterlichen Organismus gesteuert wird. Dem Keim mag dabei die Rolle des Auslösers zukommen. Im weiteren Verfolg dieses Gedankenganges dürften der nun bald einsetzende (ca. 120 Std Entwicklungsalter) Rückgang der Basophilie und die gleichzeitig beginnende Entwicklung der Scheidenarterien als Anfang einer zweiten Bildungsphase und Ausdruck eines lokalen Reizes der Frucht oder ihrer Placenta angesehen werden. Auch an die Möglichkeit eines "feed-back"-Mechanismus sollte gedacht werden. Ferner könnten gleichzeitig in utero vorhandene, normale Keime Erhaltung und Entstehung weiterer Schleimhauthernien beeinflussen.

Von dieser Annahme ausgehend, daß beim Goldhamster der uterine Cyclus ein regelmäßig wiederkehrendes erstes Viertel einer Trächtigkeit darstellt, können die bis zur 120. Entwicklungsstunde auftretenden intravasalen Schleimhautzapfen als Ergebnis einer ersten Entwicklungsstufe aufgefaßt werden. In der gleichen Phase entscheidet sich auch, ob sich an umschriebener Stelle eine Blastocyste festsetzen wird oder nicht.

Auf Grund des morphologischen Bildes allein kann nicht entschieden werden, ob eine stofflich sekretorische Leistung der intravasalen Schleimhautzapfen auf das vorbeiströmende Blut, eine humorale, hämatogene Wirkung auf die Mucosahernien oder nur ein hämodynamischer Effekt auf die befallenen Venen ausgeübt wird. Möglicherweise spielen die 3 Faktoren gemeinsam und gleichzeitig, womit eine Intensivierung des feto-maternen Stoffwechsels gegeben wäre. Die beiden Entwicklungsphasen der Endometralhernien leiten über die Scheidenarterien zu den "vascular knots" über, die nach Resorption einer Frucht bis zur Geburt erhalten bleiben (ORSINI, 1957).

ANCEL et BOUIN (1911) fanden in der Uterusmuskulatur des Kaninchens Zellen mit besonderer Gefäßaffinität, in welchen sie inkretorische Eigenschaften vermuteten. Dieses von ihnen erstmalig beschriebene, als „Glandula myometralis“ bezeichnete, diffuse Inkretorgan tritt nur während der Gravidität auf.

Die von KISZELY (1939) für die Ratte geschilderte Glandula myometralis enthält in auffälliger Weise einige Bausteine, die auch in den hier geschilderten Schleimhautbrüchen vorkommen. Aus seiner Darstellung ist leider nichts über die Entwicklung der Drüse zu entnehmen, so daß nicht entschieden werden kann, welcher Phase der Goldhamster-Endometralprolapse sie zuzuordnen wäre. Immerhin wird auch die Glandula myometralis in ähnlicher Weise, wie es hier für *Mesocricetus* geschah, für hämodynamische und sekretorische Leistungen verantwortlich gemacht.

Vergleichbare Elemente finden sich während der Tragzeit auch noch in den Fruchthaltern anderer Laboratoriums- und Großtiere (ASPLUND, BORELL und

HOLMGREN, 1940). Auch diese Zellen zeigen eine auffällige Beziehung zu den Uteringefäßen. Eine Forschergruppe um WISLOCKI (WISLOCKI, WEISS, BURGOS and ELLIS, 1957) vermutete in diesen, sich bei der Ratte metachromatisch färbenden, Zellen, die nicht eindeutig als Glandula myometralis im Sinne von ANCEL et BOUIN angesprochen werden dürfen, Proteine mit endokriner Aufgabe. Inwieweit zwischen diesen, möglicherweise inkretorischen, Elementen und den Mucosahernien von Mesocricetus funktionelle Parallelen bestehen, kann bisher nicht gesagt werden.

Zusammenfassung

Beim Goldhamster fallen hernienartige Zellproliferationen des Endometriums, die Blutgefäße und Uterindrüsen enthalten, auf. Deshalb wird ihre Entwicklung verfolgt und ihre Bedeutung diskutiert. Während der Gravidität dringen sie auffällig in Venen des Stratum vasculare ein. Diese zapfenartigen, intravasalen Gebilde erreichen ihr größtes Ausmaß am Ende des 4. Tages der Trächtigkeit. Die morphologischen Veränderungen in der Zona basalis endometrii und im angrenzenden Myometrium sind bereits zu Beginn der Schwangerschaft erkennbar. Die ersten Anzeichen treten schon im Fruchthalter der nicht trächtigen Tiere auf. Es wird gezeigt, daß während der ersten 4 Tragtage eine Parallele der Entwicklung der Mucosaprolapse mit den Endo-Myometrium-Veränderungen bei cyclischen Tieren besteht. Zusammen mit entsprechenden Beobachtungen bei anderen Säugetieren wird daraus die Auffassung begründet, daß einerseits jedes erste Viertel einer Tragzeit eine Wiederholung des Cyclus darstellt, und andererseits jeder Cyclus eine beginnende, Fruchtlose Schwangerschaft repräsentiert. Daraus wird der Schluß gezogen, der junge Keim spiele während der ersten Tage nur eine passive Rolle im mütterlichen Organismus.

An Hand der weiteren Entwicklung der intravasalen Schleimhautprolapse ergeben sich morphologische Zusammenhänge mit den Spiralarterien der Placenta, mit den von ORSINI (1957) beschriebenen „vascular knots“ und mit der von ANCEL et BOUIN entdeckten Glandula myometralis. Anschließend wird die mögliche Bedeutung der Mucosahernien als inkretorische, sekretorische oder hämodynamische Faktoren in feto-maternen Stoffwechsel diskutiert.

Literatur

- ADAMS, F. W., and H. H. HILLEMANN: Morphogenesis of the vitelline and allantoic placenta of the golden hamster (*Cricetus auratus*). *Anat. Rec.* **108**, 363—384 (1950).
- ANCEL, P., et P. BOUIN: Sur l'existence d'une glande myométriale endocrine chez la lapine gestante. *C. R. Ass. Anat.* **13**, 97—103 (1911).
- ASPLUND, J., U. BORELL u. HJ. HOLMGREN: In der Uteruswand während der Gravidität auftretende metachromatisch granuliert Zellverbände und ihre Stellung zur „Glandula myometralis“. *Z. mikr.-anat. Forsch.* **48**, 478—528 (1940).
- BÖGL, B.: Das tubo-uterine Ventil beim Goldhamster. *Rev. suisse Zool.* **66**, 211—227 (1959).
- BÖVING, B. G.: Rabbit blastocyst distribution. *Amer. J. Anat.* **98**, 403—434 (1956).
- L'interaction entre les mécanismes physiologiques intervenant dans l'implantation du blastocyste chez la lapine. In: J. FERIN et M. GAUDEFROY (ed.), *Les fonctions de nidation utérine et leurs troubles*, p. 103—124. Paris: Masson & Cie. 1960.
- Implantation mechanisms. In: C. G. HARTMAN (ed.), *Mechanisms concerned with conception*, p. 321—396. New York: Pergamon Press 1963.
- BRACHER, F.: Der Cyclus des Goldhamster-Epoophorons. *Z. Anat. Entwickl.-Gesch.* **120**, 201—210 (1957).

- BUJARD, E.: Le cycle oestral n'est pas effacé dans l'ovaire de Cobaye gravide. *Arch. Anat. (Strasbourg)* **34**, 89—94 (1952).
- DEANE, H. W.: Histochemical observations on the ovary and oviduct of the albino rat during the estrous cycle. *Amer. J. Anat.* **91**, 363—414 (1952).
- EVANS, H. M., and OLIVE SWEZY: Ovogenesis and the normal follicular cycle in adult mammalia. *Mem. Univ. California* **9**, 119—224 (1931).
- FISCHER, A.: Die Abhängigkeit des Implantationsortes von Feinbau und Gefäßanordnung im Uterus bei *Mesocricetus auratus* Waterhouse. *Z. Anat. Entwickl.-Gesch.* **125**, 189—209 (1966).
- GRAVES, A. P.: Development of the golden hamster, *Cricetus auratus* Waterhouse, during the first nine days. *Amer. J. Anat.* **77**, 219—252 (1945).
- KISZELY, G.: Bau und Bedeutung der Glandula myometralis. *Anat. Anz.* **88** (Erg.-H.), 271—276 (1939).
- KREHBIEL, R. H.: Mating of the golden hamster during pregnancy. *Anat. Rec.* **113**, 117—122 (1952).
- ORSINI, M. W.: The trophoblastic giant cells and endovascular cells associated with pregnancy in the hamster, *Cricetus auratus*. *Amer. J. Anat.* **94**, 273—331 (1954).
- The vascular knot of the hamster uterus. *J. Morph.* **100**, 565—599 (1957).
- SCHENK, R.: Implantation und deciduale Reaktion in der Embryonalentwicklung des Goldhamsters (*Mesocricetus auratus*). *Z. Anat. Entwickl.-Gesch.* **120**, 75—94 (1957).
- STRAUSS, F.: Die Abhängigkeit der Implantation von der Anordnung und dem Funktionszustand der Uterusgefäße. *Mshr. Geburtsh. Gynäk.* **118**, 249—273 (1944).
- The time and place of fertilization of the golden hamster egg. *J. Embryol. exp. Morph.* **4**, 42—56 (1956).
- Die Implantationsvorbereitungen im Hamster-Uterus. *Anat. Anz.* **130** (Erg.-H.), 92—98 (1957).
- Die weiblichen Geschlechtsorgane. In: W. KÜKENTHAL (ed.), *Handbuch der Zoologie*, Bd. 8/9 (3), S. 1—96. Berlin: W. de Gruyter & Co. 1946a.
- Die Ovoidimplantation beim Menschen. *Gynäk. Rdsch.* **1**, 3—32 (1964b).
- STRAUSS, F., u. F. BRACHER: Das Epophoron des Goldhamsters. *Rev. suisse Zool.* **61**, 494—503 (1954).
- WARD, M.: A study of the estrous cycle and the breeding of the golden hamster, *Cricetus auratus*. *Anat. Rec.* **94**, 139—162 (1946).
- The early development and implantation of the golden hamster, *Cricetus auratus*, and the associated endometrial changes. *Amer. J. Anat.* **82**, 231—276 (1948).
- WISLOCKI, G. B., and E. W. DEMPSEY: Histochemical reactions of the endometrium in pregnancy. *Amer. J. Anat.* **77**, 365—403 (1945).
- , L. P. WEISS, M. H. BURGOS, and R. A. ELLIS: The cytology, histochemistry and electron microscopy of the granular cells of the metral gland of the gravid rat. *J. Anat. (Lond.)* **91**, 130—140 (1957).

VALENTIN AUDÉTAT
Alpenstraße 35
CH-2500 Biel

